

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-122436

(43)Date of publication of application : 22.04.1992

(51)Int.Cl.

B01J 16/00

G01N 33/543

(21)Application number : 02-241801

(71)Applicant : MOCHIDA PHARMACEUT
CO LTD

(22)Date of filing : 12.09.1990

(72)Inventor : MOCHIDA SUGURU

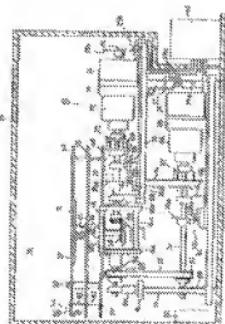
(54) REACTING APPARATUS FOR SOLID PHASE AND LIQUID PHASE

(57)Abstract:

PURPOSE: To uniformize the reaction conditions of a plurality of reaction containers even by an unskilled person by rotating a plurality of the reaction containers by rotating the rotary body having the reaction containers fixed to the outer edge part (peripheral part) thereof around the axial line thereof in a state inclined at a predetermined angle.

CONSTITUTION: A reaction apparatus 10 is constituted so that the sample solutions in the reaction containers 50 fixed to the outer edge part of a rotary body 12 are moved in a gravity direction by revolving the reaction containers 50 around the rotary shaft 14 of the rotary body 12 and stirred in the contact state with the inner walls of the reaction containers 50 to be accelerated in reaction. The inclination means for inclining the rotary body 2 at a predetermined angle is constituted of the frame body 16 being the support member supporting the center shaft 14, a revolving means supporting the frame body 16 in a revolvable

manner by the drive shaft 22 crossing the center shaft 14 at a right angle, and the revolving shaft 26 having the same center line as the drive shaft 22 and fixed to the frame member 16a of the frame body 16 and revolving the same along with the center shaft 14 from a vertical position. An angle of inclination may be set so that the sample solutions in the reaction containers 50 widely come into contact with the inner walls of the reaction containers 50 without being poured out.



⑫ 公開特許公報 (A)

平4-122436

⑬ Int. Cl. 5

B 01 J 16/00
G 01 N 33/543

識別記号

序内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)4月22日

R 6345-4C
7906-2J

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全 20 頁)

⑮ 発明の名称 固相と液相との反応装置

⑯ 特 願 平2-241801

⑰ 出 願 平2(1990)9月12日

⑱ 発明者 持田 英 東京都新宿区四谷1丁目7番地 持田製薬株式会社内
⑲ 出願人 持田製薬株式会社 東京都新宿区四谷1丁目7番地
⑳ 代理人 弁理士 渡辺 望 稔 外1名

明細書

1. 発明の名称

固相と液相との反応装置

2. 特許請求の範囲

(1) 一端が開口し内壁面に組合された固相と反応する液相を収納する管状の反応容器を保持する保持手段が、両辺部に複数設けられ、直交する中心軸を有し、この中心軸に対しても回転自在な回転体と、

前記回転体を前記中心軸回りに回転させる回転駆動手段と、

前記回転体を水平方向に対し所定角度傾斜させる傾斜手段と、

前記回転体を水平位置に所定時間静止後、所定角度傾斜させ、この傾斜させた状態で所定時間所定回転速度で定速回転させた後、水平位置に復位させ、所定時間静止後、この水平位置で所定角度回転することを1サイクルとして所要

のサイクル繰り返すように前記駆動手段と前記傾斜手段とを制御する制御手段とを有することを特徴とする固相と液相との反応装置。

(2) 前記回転体は、前記中心軸方角に所定間隔離間して互いに固定された天円板と、少なくとも1秒の中間円板と、底円板とを有し、前記中心軸は前記円板の少なくとも1つに固定され、前記保持手段は、前記天円板および全ての中間円板の周辺部に前記中心軸に対して直交円状に接着して等間隔に前記中心軸と平行に穿設された所定数の持配役応答器を挿入可能な穴と、前記反応容器の底部を支持する前記底円板から構成されるものである請求項1に記載の固相と液相との反応装置。

(3) 前記傾斜手段は、前記中心軸を回転可能に支持する支持部材と、前記支持部材に固定され前記中心軸と直交する回転軸と、この回転軸を前記所定角度回転させて前記回転体を傾斜させる回転手段とを有する請求項1または2に記載の固相と液相との反応装置。

(4) 前記回転手段は、第1回転駆動源と第2回転手段とを有する請求項3に記載の固相と液相との反応装置。

(5) 前記第1回転手段は、前記回転軸および前記第1回転駆動源の駆動軸に取り付けられた重行ブーリと歯付ベルトからなる請求項4に記載の固相と液相との反応装置。

(6) 前記回転駆動手段は、第2回転駆動源と第2回転手段である請求項1ないし5のいずれかに記載の回転軸と液相との反応装置。

(7) 前記伝動手段は、前記中心軸に取り付けられるかき混ぜ車と、これと噛合し、前記第2回転駆動源の駆動軸に取り付けられるかき混ぜ車からなる請求項6に記載の固相と液相との反応装置。

(8) 前記支持部材は四角形の枠体からなり、この枠体の平行な2本の枠木に前記中心軸は支承され、この枠木に垂直な1本の枠木に前記回転軸が固定されるとともに、前記回転駆動手段が、もう1本の垂直な枠木がその駆動軸で回転

3. 発明の詳細な説明

＜従来の利用分野＞

本発明は、管状の反応容器の内壁面に結合して存在する固相の反応性物質と、反応容器中の液相に存在する反応性物質とを効率よく反応させるために用いられる固相と液相との反応装置に関し、特に、免疫反応、酵素反応またはDNAプローブを用いる反応等の促進に用いるのに適している固相と液相との反応装置に関する。

＜従来の技術＞

体液(例えば、尿、血液、血漿等)中に著しく存在する物質や生体に投与した薬物の濃度などを測定する手段として、抗原抗体反応を利用した免疫学的測定方法が用いられている。

このような反応を行うにあたり、抗体等の反応性物質を不活性化するための担体として容器状のものの内壁面を使用すると都合がよい。例

可性に支持される第2回転駆動源と、前記枠体内において前記中心軸に取り付けられたかき混ぜ車とこれと噛合する前記第2回転駆動源の駆動軸に取り付けられたかき混ぜ車とから構成される請求項3ないし5のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

(9) 前記所定傾斜角度が60度ないし85度である請求項1ないし8のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

(10) 前記回転軸の半径をr、回転角速度をω、前記傾斜角度をθ、重力の加速度をgとしたときに、 $r\omega^2 \sin\theta \leq g$ の関係が満足される請求項1ないし5のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

(11) 前記回転軸が槽底内に設けられている請求項1ないし10のいずれかに記載の固相と液相との反応装置。

えばプラスチック試験管は不活性化のための担体と反応容器とを兼ねることができるので取扱いが便利であり、既んで用いられている。しかし、このような内壁面に反応性物質を不活性化して有する反応容器で從来行なわれてきた反応方法、すなわち、試験管等の反応容器を底立させて静置して反応させる方法(静置法)を行な場合、前記反応容器内壁面の内、反応に利用できる内壁面は、反応容器内の試料液の量により限定されてしまい、またその表面に結合させうる前記反応性物質の量も利用できる表面積により規定されてしまうため、従来の静置法において用いられる他の担体、例えばプラスチックビーズ、綿紙、セルロース微粒子等と同様に、前記試料液の量に対して前記反応性物質の量を多量とすることはできず、反応に長時間を有するという欠点がある。

この欠点を克服した短時間で十分な反応を行なえることのできる反応装置として、本発明人は、反応容器を傾けた状態でこの反応容器の内

を中心として回転(自転)させるようにしたもの(特公昭61-61857号公報)。あるいは反応容器を傾けた状態でこの反応容器の軸を中心として回転(自転)させながら公転させて自動送りするようにしたもの(特開昭58-61469号公報)などの傾斜回転法を用いる反応装置を提案した。これらはいずれも、反応容器を傾けた状態でこの反応容器の軸を中心として回転(自転)させれば、容器内壁面に対して容器内の液相が広い面積で接触しながら移動して、容器内での反応が促進されることを利用したので、十分な効果をあげることができるものである。

また、上記公報に開示された反応装置においては、反応容器の前記反応装置への装着は、手で行うことが前提となっており、自動装置については何ら開示されていない。

このため、本出願人は、特開昭61-114731号公報および特開昭61-114732号公報において、前記反応容器を傾斜回転(自

転)させる位置から起立させる起立装置を提案した。この起立装置は、様々な立地条件的な制約操作、特に反応操作において、反応促進のための補料回転工程の前後の工程、例えば洗浄操作などを容易かつ有利に行うために反応容器を起立させた状態に保持するものである。

＜発明が解決しようとする課題＞

しかし、上述のような本出願人が提案した構造と既存との反応装置は、反応促進の効果は充分に得られるものの、いずれも1つ1つの反応容器を各々その軸を中心として回転、すなわち自転させなければならぬので、構造が非常に複雑となり、反応装置が高価なものとなる欠点があった。また、装置に対する反応容器の着脱操作がはなはだ面倒で、煩雑なものとなる欠点があった。

また、特公昭61-61857号公報において提案した反応装置においては、反応容器の回転力をホルダあるいはベルトと反応容器との間

の摩擦力によって得るものであり、特開昭58-61469号公報に提案した反応装置においても、反応容器を支持するホルダの摩擦力をモーターにより駆動される回転板との間の摩擦力によって得ている。このため、反応容器の外壁面が黒って、内容液、水などで濡れたり、使用履歴によっては、雰囲気中の水分が凝結して前記外壁面に付着したりすると摩擦力は急激に低下するため、所定の反応時間中に所要の回転が得られず、測定が不正確となるものが生じる恐れがあった。このように摩擦を用いて力を伝達する際に、どのような条件下でもすべりを完全になくすことは困難であるため、特に免疫反応などを利用する免疫学的測定方法では反応条件を均一にしなければならないにもかかわらず、すべての反応容器の反応条件(特に、操作条件、反応容器の回転速度および回転数)を全く同一とすることがでない恐れがあつた。

また、反応装置に対する反応容器の着脱操作

がはなはだ面倒で、煩雑なものとなる欠点があつた。

一方、多数の反応容器における反応の反応条件を同一とし、また、熱練者でなくとも、同一条件での測定を可能とするために、前記反応装置への反応容器への着脱を自動化し、測定を自動化するのが好ましいが、従来の反応装置においては、反応容器の着脱を簡単かつ自動的に実行し得るもののがなかった。特開昭61-114731号公報などに開示されている起立装置では、反応容器をその装着位置に保持して装着するものではないので、装着時に前記反応容器に付加される力が一律とはならず、なめらかな装着ができる。内容液がこぼれたり、誤って反応容器を噛したりする恐れがあり、特に、固定手段がある場合には、安全、正確かつ確実に着脱および脱離することができなかつた。

本発明の目的は、上記従来技術の問題点を解消し、一端が開口し、内壁面に結合された態相

と反応する液相を収納する管状の反応容器を構成することなく、その内容液をこぼすことなく、安全、正確確実かつなめらかに換えれば、垂直に保持したまま装置位置に装置することができるとともに、反応容器の内壁面に結合して存在する液相の反応性物質と液相に存在する反応性物質などを、簡単な構造で従来に劣らず効率よく反応促進することができ、複数の反応容器の反応条件を熟練者でなくとも効率よく反応することができる液相と液相との反応装置を提供することにある。

＜課題を解決するための手段＞

上記の目的を達成するために、本発明者は、管状の反応容器の内壁面に結合された液相とその中に収納された液相との反応を複数の反応容器について均一に効率よく反応促進することができる簡単な構造の反応装置について経験研究した結果、複数の前記反応容器をその外縁部（周辺部）に固定した回転体を水平方向に對

して所定角度傾斜させて、その軸線を中心として回転させることにより、前記反応容器を傾いた状態で回転させると回転体が1回転する間に反応容器は重力方向に対して1回転し、すなわち1回公転するとともに1回自転し、前記反応容器内の試料液をその内壁面全周に順次接触させることができることを知りし、まず、第1に、第6図に示すような反応装置を特開平01-2229700号に提出した。

この反応装置100は、第6図および第7図に示すように水平方向に対して傾いた傾斜102を中心として回転自在に設けられた回転体104と、

該回転体104を前記傾斜102回りに回転させる回転駆動手段106と、

内壁面に結合された液相と反応する液相を収納する管状の反応容器108を前記回転体104に着脱自在に固定するため、前記回転体104の外縁部に付設された反応容器固定手段110と、

1.1

1.2

前記回転体104の上部において前記軸線102と直角をなす向きの軸112を中心にして前記反応容器108の前記反応容器固定手段110による固定位置の上下に、回転する下側アーム114、前記下側アーム114を回転させるための第1偏心カム116、この第1偏心カム116を回転する第1駆動源118、前記下側アーム114との間に前記反応容器108を保持するため前記下側アーム114と同軸112に回転する上側アーム120、この上側アーム120を回転させるための第2偏心カム122およびこの第2偏心カム122を回転する第2駆動源124を備え、前記反応容器108を保持する上側アーム120および下側アーム114を前記第1偏心カム116および第2偏心カム122の所定方向の目標により回転させて前記反応容器108を前記反応容器固定手段110に装着するとともに、前記第1および第2偏心カム116、122の逆方向の回転により上側アーム120および下側アーム

114を回転させて前記反応容器108を保持して前記反応容器固定手段110から脱離させる反応容器着脱装置124とを有するものである。

この反応装置100は、回転体104の傾斜回転を用いるもので、回転体104の回転を正確に制御できるので、全反応容器に亘って従来に比べ混色のない均一な反応促進を達成することができ、自動化が可能なものであるが、試料液を有する反応容器を傾斜した状態で反応装置に着脱しなければならないために、まだ複雑な反応容器着脱装置を必要としている。

そこで、水平位置で反応容器を装着し、装置後傾斜回転させれば反応容器の脱着は容易であり、反応促進は十分に達成できることを知り、本発明に至ったものである。

すなわち、本発明は、一端が頭口し内壁面に結合された置相と反応する液相を収納する管状の反応容器を保持する保持手段が、周辺部に複数設けられ、直交する中心軸を有し、この中心

軸に対して回転自在な回転体と、

前記回転体を前記中心軸回りに回転させる回転装置手段と、

前記回転体を水平方向に對し所定角度傾斜させる傾斜手段と、

前記回転体を水平位置に所定時間静止後、所定角度傾斜させ、この傾斜させた状態で所定時間所定回転速度で定速回転させた後、水平位置に復位させ、所定時間静止後、この水平位置で所定角度回転することを 1 サイクルとして所要のサイクル繰り返すように前記駆動手段と前記傾斜手段とを組合せる駆動手段とを有することを特徴とする回転装置との反応装置を提供するものである。

前記回転体は、前記中心軸方向に所定範囲間して互いに固定された天円板と、少なくとも 1 枚の中間円板と、底円板とを有し、前記中心軸は前記円板の少なくとも 1 つに固定され、前記保持手段は、前記天円板および全ての中間円板の周辺部に前記中心軸に対して同心円状に駆

動して等間隔に前記中心軸と平行に穿設された所定数の前記反応容器を挿入可能な穴と、前記反応容器の底部を支持する前記円板から構成されるものであるのが好ましい。

また、前記傾斜手段は、前記中心軸を回転可能に支持する支持部材と、前記支持部材に固定され前記中心軸と直交する駆動軸と、この回転軸を前記所定角度回転させて前記回転体を傾斜させる駆動手段とを有するのが好ましい。

また、前記回転手段は、第 1 回転駆動源と第 2 回転手段とを有するのが好ましい。

また、前記第 1 伝動手段は、前記回転駆動源および前記第 1 回転駆動源の駆動軸に取り付けられた歯付ブーリと歯付ベルトからなるのが好ましい。

また、前記回転駆動手段は、第 2 回転駆動源と第 2 伝動手段であるのが好ましい。

また、前記伝動手段は、前記中心軸に取り付けられるかさ歯車と、これと噛合し、前記第 2 回転駆動源の駆動軸に取り付けられるかさ歯車

15

16

からなるのが好ましい。

また、前記支持部材は四角形の枠体からなり、この枠体の平行な 2 本の棒木に前記中心軸は支承され、この棒木の垂直な 1 本の棒木に前記回転軸が固定されるとともに、前記回転駆動手段が、もう 1 本の垂直な棒木にその駆動軸で回転可能に支持される第 2 回転駆動源と、前記枠体内において前記中心軸に取り付けられたかさ歯車とこれと噛合する前記第 2 伝動手段の駆動軸に取り付けられたかさ歯車とから構成されるのが好ましい。

また、前記所定傾斜角度が 60 度ないし 85 度であるのが好ましい。

また、前記回転体の半径を r 、回転角速度を ω 、前記傾斜角度を θ 、重力の加速度を g としたときに、 $r \omega^2 \sin \theta \leq g$ の関係が満足されるのが好ましい。

また、前記回転体が恒温室内に設けられているのが好ましい。

＜実施態様＞

本発明に係る回転装置との反応装置を添付図面に示す好適実施例に基づいて詳細に説明する。

第 1 図は、本発明の回転装置との反応装置の部分断面正図であり、第 2 図は、その部分切欠上端面であり、第 3 図は、その剖面図である。

同図に示すように、本発明の回転装置との反応装置（以下、単に反応装置という。）は、回転体 1 と、この中心軸 1 と、この中心軸 1 に回転可能に支持する四角形の枠体 1 と、枠体 1 の内側に取り付けられたかさ歯車 1 とこれに噛合するかさ歯車 2 と、かさ歯車 2 が取り付けられる駆動軸 2 と、駆動軸 2 を回転駆動するモータ 2 と、枠体 1 の中心軸 1 と平行な棒木（枠体 1 ）1 a に固定され、駆動軸 2 と共通の中心軸を有する回転軸 2 と、回転軸 2 に取り付けられた歯付ブーリ 2 と、歯付ブーリ 2 と、歯付ブーリ 3 と

17

-257-

18

と、これらの歯付ブーリ 28 と歯付ブーリ 30 とに強留される歯付ベルト 32 と、歯付ブーリ 30 が取り付けられた駆動軸 34 と、駆動軸 34 を回転駆動するモータ 36 と、駆動軸 22 に取り付けられ、回転体 12 の水平位置での停止位置を検出するセンサ 38 と、駆動軸 34 に取り付けられ、回転体 12 の水平位置または傾斜位置を検出するセンサ 40 と、各モータ 24 および 36 にそれぞれ取り付けられ、回転体 12 の位置検出用センサ 25 および 37 と、これらのセンサ 38, 40, 25 および 37 からの検出信号を受け、モータ 24 および 36 の回転駆動を調節する制御装置 42 を有する。

回転体 12 は、3 枚の円板 44, 46, 48 を平行となるように反応容器 50 の長さに応じて適当な間隔をおいてステー 52, 52, ……を介して固定したもので構成される。ここで図示例では、中間円板 46 および底円板 48 は中心軸 34 が貫通できるように、中心部分を円状にくり貫いた溶接平板であり、天円板 44 の

中心にはこれに垂直に中心軸 14 がホールト 53, 53, 53, 53 により固定される。

3 枚の円板 44, 46, 48 の配置は同一であるのが好ましいが、特にこれに固定されるわけではなく、互いに異っていてもよい。また 3 枚の円板 44 と 46 および 48 とのそれぞれの間隔は等しいのが好ましいが、特にこれに規定されず異っていてもよい。

回転体 12 は、水平位置からの傾斜、傾斜定位軸、水平位置への復帰などを 1 サイクルとしてこれらを短時間内に振り返す必要があるため、できるだけ軽量なことが好ましい。従って、回転体 12 を構成する 3 枚の円板 44, 46, 48 はできるだけ薄くして軽量化するのが良い。底円板 48 は、反応容器 50 を底から支えることができるだけの強度を有していれば、薄いほうが好ましい。ここで中間円板 46 は、回転例のように 1 枚の円板に固定されず、中間円板として採取の円板から構成されていて

もよい。

回転体 12 の周辺部(外縁部)には、中心軸 14 に対して同心円状に開口して等間隔で複数の反応容器 50 を中心軸 14 と平行に保持する保持手段 54 が設けられている。この保持手段 54 は、第 2 図および第 4 a 図に示すように、天円板 44 および中間円板 46 に反応容器 50 が収納可能であって、同心円状に等間隔で摩耗された複数の穴 56, 56, 56、開示例では 1 枚の円板につき 6 2 個の穴 56 と、反応容器 50 の底を支える底円板 48 から構成される反応容器収納可能な底である。本発明に用いられる保持手段 54 は、回転体 12 が水平位置にある際、上部から反応容器 50 をセットする際に正しく受け入れ、また受け入れ後正確な位置が保てるような構造である必要がある。このため円板 44, 46 に穿孔される穴 56, 56 は、いずれも反応容器 50 の直径よりわずかに大きく、かつ上部が漏斗状になった穴であるのが好ましい。

底円板 48 には、反応容器 50 を取り出しやすくなるために、特に、第 2 図に示すピンチャ 58, 60, 62 が反応容器をつかみやすくするため、反応容器 50 の底を押上げるのに用いられる、反応容器 50 の径より小さい孔 57 が設けておくのがよい。

ところで、本反応装置 10 を酵素発酵測定法に用いる場合、例えば第 2 図において、反応容器 50 を収容する底に、6 2 個あるが、回転体 12 が水平な状態にある際、第 2 図中左下側の S 1 の位置に反応を開始させる試料液 1 入りの反応容器 50 をセットするとともに、発色反応して呈色した反応容器を取り外すステーションとし、ステーション S 1 から反応容器に 2 2 個分すなわち 1 27, 74 個離れた位置、第 2 図中右側の S 23 の位置を所定時間の反応終了後の反応容器 50 の取り外し、洗浄後基質等を加えた反応容器 50 のセットを行なうステーションとすることができる。

すなわち、図示の反応装置 10 は、後述する

がステーション S 1 から矢印 B 方向すなわち時計回りにステーション S 2 3 まで 40 ピッチの回転 (40 サイクル) を抗原抗体反応に用い、ステーション S 2 3 から時計回りに S 1 までの 2.2 ピッチの回転 (2.1 サイクル) を酵素 (発色) 反応に用いることができるものである。

ステーション S 1 には、反応容器 5 0 の着脱を行う反応容器差別装置であるピンチャーリ 5 8, 6 0, S トーション S 2 3 にはピンチャーリ 6 2 が配置される。ピンチャーリ 5 8, 6 0, 6 2 はそれぞれ、アーム 5 8 a, 6 0 a, 6 2 a に取り付けられ、水平面内での前進・後退および前直面内での上・下動 (X-Z 方向に可動) が可能であり、それぞれのステーションにおいて回転体 1 2 の反応容器の保持手段に保持された反応容器 5 0 をセットすることができ、それぞれのステーションに於ける反応容器を回転体 1 2 から取り外して、洗浄したり、他の工程を遂めるためのものである。

なお、ピンチャーリ 5 8, 6 0, 6 2 は作動機

構を単純化するために同一の台座 (図示せず) に取付けられ、この台座を水平方向に移動させることにより X 方向の移動を行っているが、これに規定されず、独立に移動するものであってもよい。

反応容器 5 0 は、第 1 図および第 3 図に示されるように、上端部だけが開口した管状、側面は円筒状であり、その首部分が、第 2 図に示すピンチャーリ 5 8, 6 0, 6 2 と適合するように被覆された形状に形成されている。そして反応容器 5 0 の内壁面には抗体等の反応性物質が結合され、反応容器 5 0 の内部には試料液 5 1 が入れられている。

中心軸 1 4 は、内部にかき齒車 1 8 と 2 0 を駆動するギアボックスを構成する棒材 1 6 の両側の棒部材 1 5 a, 1 5 d に回転可能に支持され、かき齒車 1 8 は中心軸 1 4 に固定される。一方、かき齒車 1 6 と適合するかき齒車 2 0 は駆動軸 2 2 の先端に固定され、駆動軸 2 2 は、棒材 1 6 の棒部材 1 5 b に回転可能に

2 3

支持される。また、駆動軸 2 2 は組手を介してモータ 2 4 に連結される。

従って、この駆動軸 1 2 を駆動駆動する回転駆動手段は、第 2 回転駆動源であるモータ 2 4 とその駆動軸 2 2 と、第 2 伝動手段であるかき齒車 1 8, 2 0 から構成される。

ここでかき齒車 1 8 と 2 0 は、回転方向を 90° 変換するとともに減速機としても用いられている。ここで、かき齒車 1 8 の歯幅はかき齒車 2 0 の歯幅より大きくなり 2 : 1 になってしまおり、駆動軸 2 2 の回転をセンサ 8 0 で検出することにより減速して回転する回転体 1 2 の回転を正確に制御することができる。

回転体 1 2 は、第 3 図に示すように駆動源であるモータ 2 4 を回転させることにより傾斜した位置で回転中心軸 1 4 を中心にして一定速度で所定時間連続回転する必要があるとともに、回転終了後は、回転開始時と全く同じ位置で、すなわち反応容器 5 0 が挿入された時は同じ位置にくるように停止する必要があり、水平位置

2 4

においては、1 ピッチ相当の所定角度、例えば反応容器 5 0 の底が 6.2 回あれば 5, 8.1° だけ正確に回動させる必要がある。

従って、本発明の第 2 回転駆動源であるモータ 2 4 は、回転速度が正確であることと、回転角が正確であることの 2 つを満足する高精度のステッピングモータであるのが好ましい。この他、使用可能なモータとしては、A C または D C サーボモータ、超音波モータなどが挙げられる。

ところでこの回転速度は、後述する達心力により規定される条件を満たせば、特に制限的ではなく、例えば 3 0 r p m あるいは 6 0 r p m とすることができるが、あまり遅いと反応速度が遅くなり、逆にあまり速すぎると、達心力によって反応容器 5 0 内での試料液 5 1 の動きがぶんとなって反応速度が遅くなってしまう。また、連続回転させる時間は、特に制限的ではなく、反応容器 5 0 内の試料液と反応容器 5 0 に固定された固相による抗原抗体反応により

過直選択すればよいが、例えは図示装置の場合には 2.5 秒もとしている。

ここで、かさ密度 1.8 と 2.0 は本発明の第 2 伝動手段を構成し、すぐばかさ密度（ペベルギア）、まがりばかさ密度（スパイラルペベルギア）、ハイポイドペベルギア、その他のかさ密度等のいずれも用いることができる。また、本発明の第 2 伝動手段はかさ密度に限定されず、回転方向を 90° 変換でき、減速できるものであれば何でもよく、例えば、ウォーム減速機等をも用いることができる。

本反応装置 1.0 は、回転体 1.2 の外縁部に固定された反応容器 5.0 が、回転体 1.4 を中心に回転することにより、反応容器 5.0 内の試料液 5.1 が重力方向に移動して、反応容器 5.0 の内壁と接しながら搅拌され、反応が促進されるようになっている。その反応が促進される最適の条件は、反応容器 5.0 の回転（1 公転による 1 回転、以下これを公転と呼ぶ）による回転と液相の相対速度覚が、搅拌と抗体の結合を基礎

しない範囲内で最大となる所であり、この条件は、試料液 5.1 の粘度、表面張力、回転による遠心力などにより異なるものであり、反応に寄与する回転と抗体およびこのどちらかを含む試料液 5.1 に応じて適宜定めればよい。

本反応装置 1.0 が所定の反応促進効果を得るために用いる範囲を遠心力で規定すると、第 6 図に示されるように、回転体 1.2 の半径 r （正確には、回転体 1.2 の中心軸 1.4 から反応容器 5.0 の中心までの距離）、回転体 1.2 の傾斜角度 θ 、および回転体 1.2 の回転角速度 ω の関係が以下の条件となった場合となる。即ち、回転体 1.2 が回転中心軸 1.4 を中心として回転している場合に、反応容器 5.0 内の試料液 5.1 が受ける遠心力は、試料液 5.1 の質量を m とするとき、第 5 図に示されるように、

$$\frac{F}{m} = m \omega^2 r \sin^2 \theta$$

であり、 $\frac{F}{m}$ の垂直方向の分力 F は

$$F = m \omega^2 r \sin \theta$$

となる。

27

28

ここで、 $\frac{F}{m}$ が試料液 5.1 の重力 $m g$ 以上に大きくなると、反応容器 5.0 内の試料液 5.1 が遠心力方向に押し付けられてしまい、反応容器 5.0 の内壁と最大限に接触できなくなってしまって、反応促進効果は低下する。

したがって、本反応装置 1.0 が所定の反応促進効果を得るための条件は、

$$\frac{F}{m} = m \omega^2 r \sin \theta < m g$$

$$\frac{F}{m} = \omega^2 r \sin \theta < g$$

となる。

回転体 1.2 を所定角度傾斜させるための傾斜手段として、前述の中心軸 1.4 を支承する支持部材である棒材 1.6 と、これを中心軸 1.4 と直交する駆動軸 2.2、およびこの駆動軸 2.2 と同一の中心線を有し、棒材 1.6 の棒部材 1.6 a に固定された回転軸 2.6 とで回転可能に支持し、垂直な位置から中心軸 1.4 とともに回転させる回転手段とで構成している。ここで棒部材 1.6 a、1.6 b は中心軸 1.4 には平行で、棒部材 1.6 c、1.6 d には直交している。

回転手段は、モータ 3.6 などの第 1 回転駆動源と歯付ブーリ 2.8、3.0 と歯付ベルト 3.2 からなる第 1 伝動手段からなるが、本発明はこれに限定されず、正確な回転角制御ができるれば、様々な回転手段を行う回転手段が可能である。

図示例の歯付ブーリ 2.8 は回転軸 2.6 に固定され、もう一方の歯付ブーリ 3.0 は、歯半を介してモータ 3.6 に連結される駆動軸 3.4 に固定され、この 2 つの歯付ブーリ 2.8、3.0 に歯付ベルト 3.2 は張架される。これらによって、駆動軸 3.4 の回転を回転軸 2.6 に伝動し、所定角度棒材 1.6 を回転させ、中心軸 1.4 を傾斜させ、回転体 1.2 を水平位置から所定角度傾斜させることができる。なお、本発明においてこの傾斜角度 θ は、反応容器 5.0 内に入れられた試料液がこぼれず、反応容器 5.0 の内壁面に広く接触する角度であればよく、 $10^\circ \sim 86^\circ$ の範囲で使用可能であるが、 $60^\circ \sim 85^\circ$ の範囲が最も好ましい。また、傾斜角度は、回転

29

-260-

30

しておいてもよいし、反応容器に応じて調整可能にしててもよい。

第1 伝動手段は、回転軸 2 6 にモータ 3 6 による駆動輪 3 4 の回転を正確に伝えることができればどのようなものでもよく、例えば、歯車伝動手段、ベルト伝動手段、チェーン伝動手段などを用いることもできる。

モータ 3 6 は、回転体 1 2 を水平位置と所定角度傾斜位置との間で回動させることができれば、どのようなものでもよいが、正面方向にステップ的に回転可能なステップモータ、ACまたはDCサーボモータ、超音波モータなどが好ましい。

駆動軸 2 2 およびモータ 2 4 には、それぞれセンサ 3 8 および 2 5 が設けられ、それぞれ回転体 1 2 の底の位置を検出し、駆動軸 3 4 およびモータ 3 6 にはそれぞれセンサ 4 0 および 3 7 が設けられ、回転体 1 2 の水平または傾斜位置を検出する。センサ 3 8 および 4 0 はそれぞれ駆動軸 2 2, 3 4 に固定される、一部に

切欠きを有する薄円板 3 8 a および 4 0 a と、発光・受光素子からなる光検出器 3 8 b および 4 0 b からなる。またセンサ 2 5 および 3 7 も同様な構成を有し、それぞれのモータ 2 4 および 3 6 の回転輪に固定される一部切欠薄円板 2 5 a および 3 7 a と、光検出器 2 5 b および 3 7 b からなる。これらのセンサ 2 5, 3 7, 3 8 および 4 0 では、発光素子から射出された光ビームが円板 2 5 a, 3 7 a, 3 8 a, 4 0 a によって遮断されると、受光素子に入射できないが、円板 2 5 a, 3 7 a, 3 8 a, 4 0 a の切欠位置にくるる受光素子に入射して光を検出するため、駆動軸 2 2, 3 4、モータ 2 4, 3 6 の回転角を電気信号として検出でき、回転体 1 2 の回転位置および水平位置、傾斜位置を検知するための同期信号として得ることができる。また、センサ 2 5, 3 7 はより精度の高い制御を行つるためにロータリーエンコーダを併用してもよい。

同期信号としては、どのようなパターンのもの

3 1

3 2

を得るようとしてもよく、例えば、センサ 3 8 で回転体 1 2 の水平状態での初期位置を得、センサ 4 0 で回転体 1 2 の水平位置か傾斜位置のいずれかのみを検出する。

ここで、センサ 3 8 および 4 0 に加えて、センサ 2 5 および 3 7 を用いる理由は、センサ 3 8 および 4 0 による回転体 1 2 の位置検出の精度を上げたためである。すなわち、センサ 3 8 が取り付けられた駆動軸 2 2 はモータ 2 4 の回転軸に該遮断 7 2 を介して連結され、センサ 4 0 が取り付けられた駆動輪 3 4 はモータ 3 6 の回転輪に該遮断 6 6 を介して連結されているので、モータ 2 4 のセンサ 2 5 およびモータ 3 6 のセンサ 3 7 で得られる同期信号は、それぞれセンサ 3 8 および 4 0 で得られる同期信号に比べて、それぞれの遮断 7 2, 6 6 の緯迫比に応じた細かい開閉の同期信号を得ることができる。

もちろん、上述の回転体 1 2 の回転および傾斜の制御をセンサ 3 8, 4 0 すべて行なって

よい。この時、モータ 2 4 および 3 6 にはセンサ 2 5 および 3 7 の代りに、ロータリーエンコーダを取り付け、それぞれのモータ 2 4, 3 6 の回転制御(特に、回転運動などの制御)をするのが好ましい。また、センサ 3 8, 4 0 およびモータ 2 4 および 3 6 に取り付けられたロータリーエンコーダを組み合わせて、必要な制御を行なうようにしてもよい。

センサ 2 5, 3 7, 3 8, 4 0 としては、回転軸の回転角を検出する回転数を検出することにより、回転体 1 2 の位置を検出するものであれば、上述のものに限定されず、ロータリーエンコーダを組み合わせて、センサはいずれも適用可能である。

センサ 2 5, 3 7, 3 8, 4 0 およびモータ 2 4, 3 6 は、制御装置 4 2 に接続され、制御装置 4 2 はセンサ 2 5, 3 7, 3 8 および 4 0 からの同期信号を受け、回転体 1 2 が所定の順序、すなわち、水平状態で停止、傾斜、所定時間遮断回転、回転停止、水平状態に復帰、水平

状態で停止、所定角度回数を 1 サイクルとして所要のサイクル、例えば回転体 1 2 に反応容器 5 0 の底が 6 2 時ある場合には少なくとも 6 2 サイクル後繰り返すようにモータ 2 4, 3 6 を制御する。モータ 2 4, 3 6 は回示しないが電源に接続されている。

本発明の反応装置においては、モータ 3 6 は定盤 6 4 に垂直に固定された支持板 6 5 に取り付けられ、減速機 6 6 および軸組手 6 7 を介して駆動軸 3 4 に連結される。駆動軸 3 4 はその両端部を定盤 6 4 に固定された軸受 6 8, 6 9 によって支承され、その間にセンサ 4 0 の円板 4 0 a が取り付けられ、光検出器 4 0 b が円板 4 0 a の先端を挟むように定盤 6 4 に取り付けられる。

一方、モータ 2 4 は台板 7 0 に垂直に固定された支持板 7 1 に取り付けられ、減速機 7 2 および軸組手 7 3 を介して駆動軸 2 2 に連結される。駆動軸 2 2 は、台板 7 0 に固定された軸受 6 8, 6 9 によって支承され、その間にセン

サ 3 8 の円板 3 8 a が取り付けられ、光検出器 3 8 b が円板 3 8 a の先端を挟むように台板 7 0 に取り付けられる。そして、台板 7 0 は、4 本の支柱 7 4, 7 4 ……によって定盤 6 4 に固定される。

一方、軸体 1 6 に固定された回転軸 2 6 は、小台板 7 6 に固定された軸受 6 8 によって、駆動軸 2 2 と中心線が一致するように支承される。小台板 7 6 は 2 本の支柱 7 4, 7 4 により台板 7 0 と同じ高さになるように定盤 6 4 に固定される。

さらに、本発明の反応装置 1 0 において、反応を所定温度で行うために、少なくとも回転体 1 2 の部分は恒温室 7 8 内に収納されるのが好ましい。第 1 図においては恒温装置 4 2 を除いて反応装置 1 0 の全体を恒温室 7 8 に収納しているが、本発明はこれに限定されるわけではない。恒温室 7 8 は断熱性の高いケース 7 9 によって囲まれる。ここで恒温室 7 8 内にその温度を、例えば 16°C ~ 40°C の範囲の任意

3 5

の一定の温度に保つための公知の恒温装置 8 0 を設けるのがよい。こうして、反応容器 5 0 を回転して内容液である試料液 5 1 を推進して反応容器 5 0 に固定された反応物質との反応を行わせる間、恒温室 7 8 内を均一な温度に保つことにより、反応温度を均一とし、複数の反応容器 5 0 における反応条件を同一のものとすることができる。

<作用用>

以上、本発明に係る回転と液相との反応装置は、基本的に以上のよう構成されるが、その作用について説明する。なお、ここでは第 1 ~ 3 図に示す反応装置 1 0 の作用を第 4 a ~ 4 k に括りて説明する。

まず、第 1 図および第 2 図に示すように回転体 1 2 は水平位置にあり、第 4 a 図に示すように、ステーション S 1 には番号が A 1 の反応容器 5 0 を保持する席(キル 5 6)が位置し、ステーション S 2 3 には番号が A 2 3 の席が位

3 6

置している。ここで、席の数は 6 2 であり、席の番号は反時計回りに各ホール 5 6 に付するものとする。この状態では、全席に反応容器 5 0 は装着されないものとする。そして、ステーション S 1 にはピンチャーハ 5 8 と 6 0、ステーション S 2 3 にはピンチャーハ 6 2 が配置されている。

第 1 サイクルでは、回転体 1 2 が水平状態でステーション S 1 にいる席 A 1 に試料液 5 1 を入れた反応容器 5 0 をオートサンプラー等からピンチャーハ 5 8 によりセットする。

この後、恒温装置 4 2 によりモーター 3 6 を駆動し、駆動軸 3 4 を所定角度回転させ、歯付ブーリ 3 0 に張り付けられた歯付ベルト 3 2 を介して歯付ブーリ 2 8 を回転させ、回転軸 2 6 を所定角度、例えば 80° 回転させて中心軸 1 4 を垂直位置から 80° 繰り、回転体 1 2 を水平に封して 80° 繰りさせ、モータ 3 6 を停止して、締結した状態で回転体 1 2 を停止する。

締結した状態で恒温装置 4 2 によりモータ

2.4を瞬動して、かさ曲車1.8、2.0を介して回転体1.2を中心輪1.4の回りに所定時間回転をさせ、例えば300 r.p.mで2.5秒間連続回転させる。所定時間(2.5秒)後、モータ2.4を停止して回転体1.2の燃料回転を停止してからモータ3.6を逆回転させて回転体1.2を燃料装置から水平位置に復帰させ、モータ3.6を停止して瞬間停止した後、モータ2.4を駆動して、所定角度、すなはち1ピッチに相当する角度(底筋が6.2の場合5.81°)だけ矢印B方向(時計回り)に回転体1.2を回転し、第4b図に示す第2サイクルへ進む。

すなはち、上述の回転体1.2の水平状態での停止(反応容器とり出し)、燃料、精料、燃料回転、燃料回転停止、水平状態への復帰、水平状態で停止(反応容器の挿入)、1ピッチ回転を1サイクルとして、1ピッチずつ回転体1.2を回中矢印B方に回転させてゆく。

上述の例では1サイクルに要する時間は3.0秒であり、水平状態での停止、燃料、精料、停

止に要する時間は6秒である。

こうして第4c図に示すように第40サイクルまでは、ステーションS2.3には反応容器5.0が存在しないのでピンチャーレ6.2は反応容器5.0を脱着しない。もちろん水平位置で1ピッチ回転後のステーションS1にも反応容器5.0は存在しないのでピンチャーレ6.0は反応容器を脱着しない。

第4.5図に示すように、第41サイクルになるとヒステーションS2.3に反応容器5.0が存在する座A1が来る所以、ピンチャーレ6.2は最初の停止中に前後・上下動して反応容器5.0を回転体1.2の座A1から外し、処理を行う。

この反応容器5.0内の試料液5.1は、4.0ナノサイクルを繰り返しているので1サイクル3.0秒の場合、正確に2.0分間反応したことになる。

取り出された反応容器5.0は、洗浄器にセットされ、洗浄された後、基質注入ノズルにセットされて基質が注入される。

3.9

一方、反応容器5.0を取り出した後、回転体1.2は上記のサイクルに従って燃料回転して再び水平位置に復帰し水平状態で停止する。この停止中にピンチャーレ6.0がステーション2.3にある座A1に第2回反応容器5.0を装着する。

この後、前述のサイクルを繰り返すが、第4a図に示す第6.2サイクルまでは、ステーションS1には反応容器5.0は存在していないので、ピンチャーレ6.0は反応容器5.0を脱着しない。もちろん、ステーションS1のピンチャーレ5.0とステーションS2.3のピンチャーレ6.2は反応容器5.0の装着、脱着と脱着している。

第4.5図に示す第6.3サイクルでは、座A1がピッヂ送りされ、ステーションS1に到達し、座A1には反応容器5.0が存在しているので、ピンチャーレ6.0が座A1にある反応容器5.0をピッヂして取り出す。同時にピンチャーレ6.2はステーションS2.3にある座A

4.0

2.3の反応容器5.0を取り出す。燃料回転後水平位置に戻ると、ピンチャーレ5.0が未反応の反応容器5.0を空席となっている座A1にセットする。また、ステーションS2.3のピンチャーレ6.2は反応容器5.0を洗浄、基質注入処理を完了して座A2.3にセットして、1ピッチ回転する。

ピンチャーレ6.0によって取り出された反応容器5.0は2.1サイクルを繰り返しているので、1サイクル3.0秒として、1.0分3.0秒間反応したことになる。

この基質と所定時間反応した反応容器5.0は、回転体1.2から外された後、停止待注入ノズルにセットされ、停止液を注入された後、操作機にセットされて操作された後、吸光度測定器受入口にセットされ、吸光度測定器の測定位置にセットされ吸光度が測定された後、エアーリフトあるいは機械式などの他のリフト機構により再び前記受入口に戻された後、排液ノズルにセットされ、反応容器5.0内の内容液が吸引

された後、搬送される。

どのように、全サンプルについて均一かつ正確な反応時間が抗原抗体反応とその後の基質、発色剤との反応を多段のサンプルについて簡単な操作で短時間のうちに正確に行うことができる。

また、本発明の反応装置は反応度を判定するための基質反応後の試料液の吸光度を測定する吸光度分析装置を併設することも容易で、免疫反応、酵素反応等を用いた免疫学的測定を全自動化することが可能な反応装置である。

＜発明の効果＞

以上、詳述したように、本発明の固相と液相との反応装置によれば、反応容器を回転させるごとにより従来の自転式の固相と液相との反応装置に劣らない反応促進をすることができ、しかも従来のように1つ1つの反応容器を自転手段を特別に設けて自転させる必要がなく、反応容器を回転体に装着するだけでよいので、構造

が簡単で、装置の故障率や装置にかかるコストを大幅に低減して、広く一般に利用することができるとともに、多段の反応容器を次々に本発明の反応装置において反応させる場合にも、前記反応容器の回転にすべりなどが生じないので、全ての反応容器の回転操作、すなわち反応条件を同一のものとすることができます。

さらに、本発明装置によれば、反応の自動化ひいては測定の自動化を行なう際にも好適に適用できる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の係る固相と液相との反応装置の一実施例の正面断面図である。

第2図は、第1図に示す反応装置の部分切欠上面図である。

第3図は、第1図に示す反応装置の側面図である。

第4-a図へ第4-e図は、第1図に示す反応装置の動作説明図である。

4 3

4 4

第5図は、第1図に示す反応装置の動作説明図である。

第6図および第7図は、それぞれ斜面回転法を用いた固相と液相との反応装置の一実施例の側面断面図および部分拡大斜視図である。

符号の説明

- 1 0 … 固相と液相との反応装置、
- 1 2 … 回転軸、
- 1 4 … 中心軸、
- 1 6 … 持体、
- 1 8, 2 0 … かさ歯車、
- 2 2, 3 4 … 駆動軸、
- 2 4, 3 6 … モータ、
- 2 6 … 駆動軸、
- 2 8, 3 0 … 伸縮ブーリ、
- 3 2 … 伸縮ベルト、
- 3 8, 4 0 … センサ、
- 4 2 … 制御装置、
- 4 4, 4 6, 4 8 … 円板、

- 5 0 … 反応容器、
- 5 2 … ステー、
- 5 4 … 保持手段、
- 5 6 … 穴（ホール）、
- 5 8, 6 0, 6 2 … ピンチャー

特許出願人 持田製薬株式会社
代理人 分野士 健 田 駿 仁
西 伸 勝
分野士 三和 順子

FIG. 1

79

